

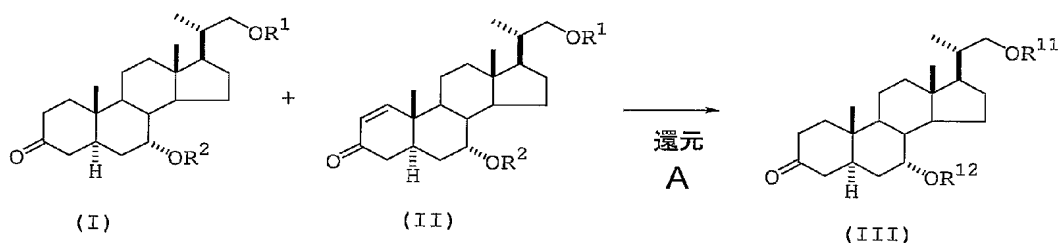
(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 10 月 13 日 (13.10.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/095432 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07J 5/00 (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/006819
- (22) 国際出願日: 2005 年 3 月 31 日 (31.03.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-108443 2004 年 3 月 31 日 (31.03.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社クラレ (KURARAY CO., LTD.) [JP/JP]; 〒7108622 岡山県倉敷市酒津 1 6 2 1 番地 Okayama (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 小役丸 健一 (KOYAKUMARU, Kenichi) [JP/JP]; 〒7050025 岡山県備前市鶴海 4 3 4 2 クラレケミカル株式会社内 Okayama (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 5 α -PREGNANE DERIVATIVE(54) 発明の名称: 5 α -プレグナン誘導体の製造方法

A...reduction

(57) **Abstract:** Disclosed is a method for producing a pregnane derivative represented by the general formula (III) below which is characterized by selectively reducing a carbon-carbon double bond of a 5 α -pregnane derivative represented by the general formula (II) below in a mixture of 5 α -pregnane derivatives represented by the general formulae (I) and (II) below. By this method, a 5 α -pregnane derivative which is useful as a synthetic intermediate for a squalamine can be produced from an easily-available raw material at high yield. (In the formulae, R¹, R², R¹¹ and R¹² independently represent a hydrogen atom or a protecting group of a hydroxyl group.)

(57) **要約:** 本発明は、一般式 (I) および一般式 (II) で示される 5 α -プレグナン誘導体の混合物中の一般式 (II) で示される 5 α -プレグナン誘導体の炭素-炭素二重結合を選択的に還元することを特徴とする、一般式 (III) で示される 5 α -プレグナン誘導体の製造方法に関する。本発明によれば、スクアラミンの合成中間体として有用な 5 α -プレグナン誘導体を、入手容易な原料より、高収率に製造し得る方法が提供できる。(式中、R¹、R²、R¹¹ および R¹² はそれぞれ独立して水素原子または水酸基の保護基を表す。)



WO 2005/095432 A1



OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明細書

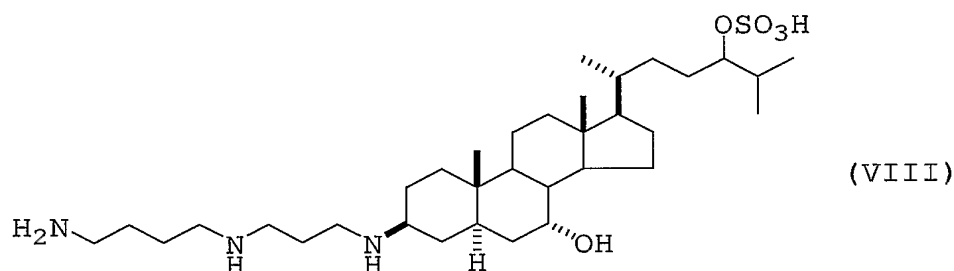
5 α -プレグナン誘導体の製造方法

技術分野

本発明は、スクアラミンの合成中間体として有用な 5 α -プレグナン誘導体の
5 製造方法に関する。

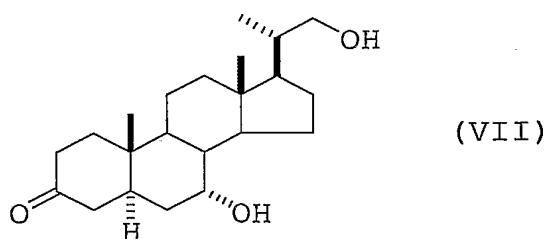
背景技術

式 (V I I I)

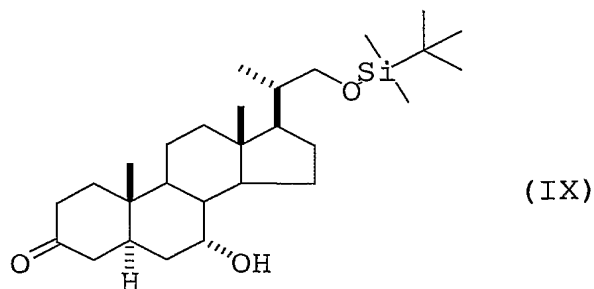


で示されるスクアラミン (squalamine) は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、真菌
10 などに対する強力な抗菌活性を有するとともに、抗ガン活性を有することが報告
され、新たな抗生物質として注目されている化合物である。

従来、スクアラミンはサメの肝臓から抽出されていたが、その含有率が 0.0
01~0.002 wt % ときわめて低く、抽出効率が悪いため、化学的合成方法
が種々検討されてきた。特に、式 (V I I)



15 で示される (20S)-7 α , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 α -プレ
グナ-3-オン (WO 01/79255、Organic Letters, Vol.2, p.2921(200
0)) および式 (I X)



で示される (20S) - 21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 α -ヒドロキシ-20-メチル-5 α -プレグナ-3-オン (WO 03/51904) は比較的短工程でスクアラミンに導くことができる有用な中間体であることが知られている。

従来、(20S) - 7 α , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 α -プレグナ-3-オンを製造する方法としては、5位を α 体に立体選択的に還元することを目的として (20S) - 7 α , 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナ-4-エン-3-オンを液体アンモニア中で30当量以上の金属リチウムを用いる、いわゆるバッチ還元に付する方法 (WO 01/79255)、あるいは (20S) - 7 α , 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3-オンを液体アンモニア中で10当量の金属リチウムを用いてバッチ還元する方法 (WO 02/20552) などが開発されてきた。

また、(20S) - 21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 α -ヒドロキシ-20-メチル-5 α -プレグナ-3-オンを製造する方法としては、(20S) - 7 α , 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3-オンを上記と同様に還元して (20S) - 7 α , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 α -プレグナ-3-オンを得た後、21位の水酸基をtert-ブチルジメチルシリル基で保護する方法 (WO 03/51904) が知られている。

発明の開示

しかしながら、上記の方法の収率は高いものでも71%にとどまり、プレグナン誘導体が高価な原料であることを考えれば、好適な製造方法とは言えず、工業的な実施を行うにはなお改良の余地がある。

前記した従来の反応は、少なくとも 4, 5 位に炭素-炭素二重結合を持つ不飽和ケトン为原料化合物として、立体選択的に 5 α 体に変換されたケトン誘導体を得ており、不飽和ケトン飽和ケトンに変換する、いわゆる部分還元に相当する。しかし、従来の反応では、副反応として飽和ケトンがさらに還元されることによりアルコール体を生成することが判明している。この副反応を抑制するためには、部分還元に必要なだけの当量に近い量の還元剤を使用して反応を行うことが重要であるが、従来の反応では金属リチウムが大過剰で使用されている。

本発明者は、従来法が低収率である原因が、原料プレグナン誘導体の 21 位に水酸基が存在すること、すなわち、還元剤である金属リチウムが 21 位に存在する反応性の高い 1 級水酸基によって分解して還元能力を失うため、過剰の金属リチウムを使用せざるを得ず、また、該 1 級水酸基は還元反応の際にプロトン供給体としても作用するため、結果として反応がさらに進行してしまうことによるアルコール体の副生を引き起こしていたことによることを突き止めた。

この知見に基づき、本発明者は、21 位の水酸基を保護した化合物为原料化合物として還元反応を行うことにより、該水酸基による還元剤の分解およびプロトン供給体としての作用が抑制され、還元剤の使用量を従来法よりも大幅に低減でき、飽和ケトンの還元を有意に抑制して、目的物の 5 α -飽和ケトンを高収率で得ることができることを見出した。しかしながら、一方で、目的物である 5 α -飽和ケトンとの化学構造が酷似する 5 α -1-エン-3-オン体の不純物として残存し、その分離除去が再結晶やカラムクロマトグラフィーなどの通常の精製方法では極めて困難であることが問題として判明した。このことは、通常高純度品を要求される医薬品中間体の製造方法としては非常に問題である。

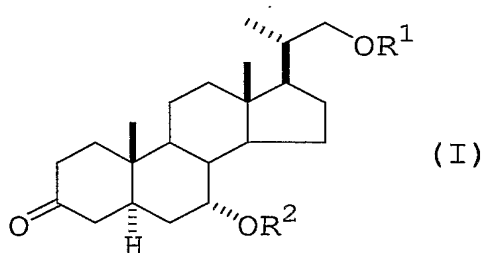
しかして、本発明の目的は、スクアラミンの中間体として有用である (20S)-7 α , 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナ-3-オン誘導体の製造方法において、除去精製が困難な不純物である 5 α -1-エン-3-オン体を除去不要にする方法を提供することにある。

本発明者は、目的物である 5 α -飽和ケトン体および不純物である 5 α -1-エン-3-オン体の混合物を還元反応に付すことにより、該混合物中における 5

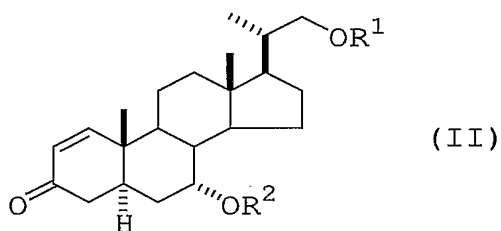
α -飽和ケトン体を損なうことなく、 5α - 1 -エン- 3 -オン体の炭素-炭素二重結合のみを還元して、目的物である 5α -飽和ケトン体に変換することが可能であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、以下のとおりである。

5 (1) 一般式 (I)

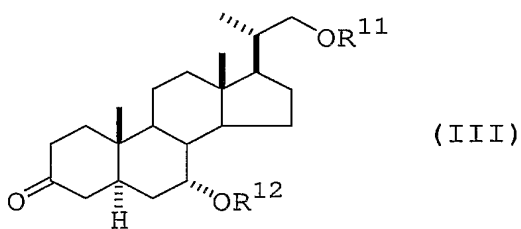


(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して水素原子または水酸基の保護基を表す。) で示される 5α -pregnan誘導体 (以下、本明細書において化合物 (I) と呼ぶことがある。) および一般式 (II)



10

(式中、 R^1 および R^2 は前記定義のとおりである。) で示される 5α -pregnan誘導体 (以下、本明細書において化合物 (II) と呼ぶことがある。) の混合物中の化合物 (II) の炭素-炭素二重結合を選択的に還元することの特徴とする、一般式 (III)



15

(式中、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立して水素原子または水酸基の保護基を表す。) で示される 5α -pregnan誘導体 (以下、本明細書において化合物 (III) と呼ぶことがある。) の製造方法。

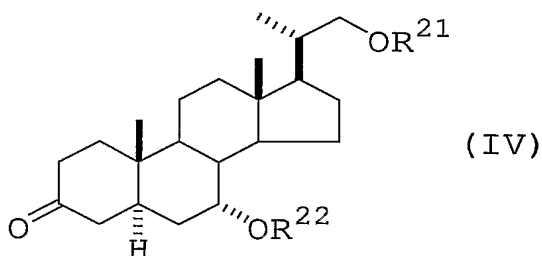
(2) R^2 および R^{12} が水素原子である上記(1)記載の製造方法。

(3) R^1 および R^{11} が三置換シリル基(該三置換シリル基は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルコキシル基および置換基を有していてもよいアリールオキシ基からなる群から選ばれる、同一または異なる置換基を3つ有する。)である上記(2)記載の製造方法。

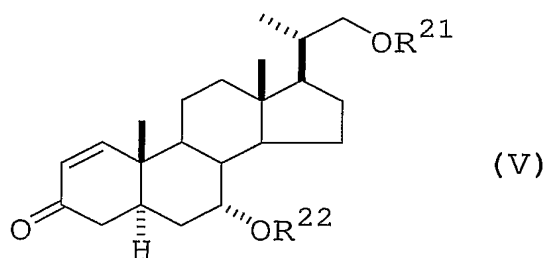
(4) R^1 および R^{11} がtert-ブチルジメチルシリル基である上記(3)記載の製造方法。

(5) R^1 および R^{11} が水素原子である上記(2)記載の製造方法。

10 (6) (a) 一般式(I V)

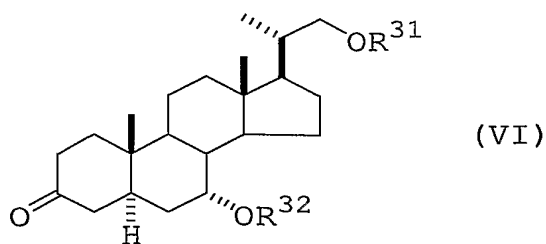


(式中、 R^{21} は水酸基の保護基を表し、 R^{22} は水素原子または水酸基の保護基を表す。)で示される 5α -プレグナン誘導体(以下、本明細書において化合物(I V)と呼ぶことがある。)および一般式(V)



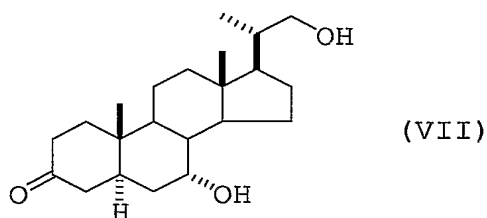
15

(式中、 R^{21} および R^{22} は前記定義のとおりである。)で示される 5α -プレグナン誘導体(以下、本明細書において化合物(V)と呼ぶことがある。)の混合物中の化合物(V)の炭素-炭素二重結合を選択的に還元して、一般式(V I)



(式中、 R^{31} は水酸基の保護基を表し、 R^{32} は水素原子または水酸基の保護基を表す。)で示される 5α -プレグナン誘導体(以下、本明細書において化合物(VI)と呼ぶことがある。)を得る工程;および

- 5 (b) 前記工程で得られる化合物(VI)の水酸基の保護基を脱保護する工程を包含することを特徴とする、式(VII)



で示される(20S)-7 α , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 α -プレグナ-3-オン(以下、本明細書において化合物(VII)と呼ぶことがある。

- 10)の製造方法。

(7) R^{22} および R^{32} が水素原子である上記(6)記載の製造方法。

(8) R^{21} および R^{31} が三置換シリル基(該三置換シリル基は、前記定義のとおりである。)である上記(7)記載の製造方法。

- 15 (9) R^{21} および R^{31} がtert-ブチルジメチルシリル基である上記(8)記載の製造方法。

本発明の方法によれば、(20S)-7 α , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 α -プレグナ-3-オン誘導体(5 α -飽和ケトン体)に混入し、分離除去が困難であった(20S)-7 α , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 α -プレグナ-1-エン-3-オン誘導体を、混合物のまま還元反応に付すことにより、該混合物中における目的物である該5 α -飽和ケトン体を損なうことなく、該5 α -1-エン-3-オン体の炭素-炭素二重結合のみを還元して、目的物である5 α -飽和ケトン体に変換して有効に利用することができる。また、本発

明により、プレグナー 1, 4-ジエン誘導体を立体選択的に還元して 5 α -プレグナン誘導体を製造する方法の際、21位水酸基を保護した化合物を原料化合物として使用することで還元剤の使用量を低減でき、さらに反応が進行してしまうことによるアルコール体の副生を抑制して、スクアラミンの製造中間体として有用な 5 α -プレグナン誘導体を高収率で製造することができる。

発明を実施するための最良の形態

1. 記号の説明

上記一般式中、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{31} および R^{32} が表す水酸基の保護基としては、水酸基の保護基として作用する限りどのような保護基でもよく、例えば置換基を有していてもよいアルキル基；置換基を有していてもよいアシル基（例えばホルミル基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールカルボニル基など）；置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基；置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基；カルバモイル基（例えば、窒素原子が置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基で置換されていてもよいカルバモイル基）；三置換シリル基（該三置換シリル基は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルコキシ基および置換基を有していてもよいアリールオキシ基からなる群から選ばれる、同一または異なる置換基を3つ有する。）などが挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{31} および R^{32} が表す水酸基の保護基としてのアルキル基；アシル基の部分としてのアルキル基およびアシル基が有していてもよい置換基としてのアルキル基；アルコキシカルボニル基の部分としてのアルキル基；カルバモイル基が有していてもよい置換基としてのアルキル基；三置換シリル基が有するアルキル基、ならびに三置換シリル基が有するアルコキシ基の部分としてのアルキル基、三置換シリル基が有するアリール基およびアリールオキシ基が有していてもよい置換基としてのアルキル基は、直鎖状、分岐状または環状のいずれでもよく、その炭素数は1～12であるのが好ましく、

1～8であるのがより好ましい。かかるアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。

- 5 上記のアルキル基は置換基を有していてもよい。置換基の数に特に限定はないが、1～6個が好ましく、2個以上の場合は、同一でも異なってもよい。かかる置換基としては、例えばフェニル基、トリル基、メトキシフェニル基、ニトロフェニル基、ナフチル基、フルオレニル基などの炭素数が6～12、好ましくは6～10であり、置換基を有していてもよいアリール基；ビニル基などの炭素
- 10 数が2～12、好ましくは2～10であり、置換基を有していてもよいアルケニル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基、ドデシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12、好ましくは1～8のアルコキシ
- 15 シル基（当該アルコキシシル基は、水酸基の保護基であるアルキル基と一緒になって環構造（例えばテトラヒドロピラン環、テトラヒドロフラン環など）を形成していてもよい。）；ベンジルオキシ基などの炭素数が7～12、好ましくは7～11のアラルキルオキシ基；アリルオキシ基などの炭素数が2～12、好ましくは2～8のアルケニルオキシ基；フェノキシ基、ナフチルオキシ基などの炭素数
- 20 が6～12、好ましくは6～10であり、置換基を有していてもよいアリールオキシ基などが挙げられる。

- R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{31} および R^{32} が表す水酸基の保護基としてのアシル基の部分としてのアルケニル基およびアシル基が有していてもよい置換基としてのアルケニル基；アリールオキシカルボニル基が有していても
- 25 よい置換基としてのアルケニル基；三置換シリル基が有するアリール基、アルコキシシル基およびアリールオキシ基が有していてもよい置換基としてのアルケニル基は、直鎖状、分岐状または環状のいずれでもよく、その炭素数は2～12であるのが好ましく、2～8であるのがより好ましい。かかるアルケニル基としては

、例えばビニル基、1-メチルビニル基、1-プロペニル基、1-オクテニル基、1-ドデセニル基、1-シクロペンテニル基、1-シクロヘキセニル基などが挙げられる。

上記のアルケニル基は置換基を有していてもよい。置換基の数に特に限定はないが、1～6個が好ましく、2個以上の場合、同一でも異なってもよい。かかる置換基としては、例えばフェニル基、トリル基、メトキシフェニル基、ニトロフェニル基、ナフチル基、フルオレニル基などの炭素数が6～12、好ましくは6～10であり、置換基を有していてもよいアリール基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基、ドデシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12、好ましくは1～8のアルコキシ基；ベンジルオキシ基などの炭素数が7～12、好ましくは7～11のアラルキルオキシ基；アリルオキシ基などの炭素数が2～12、好ましくは2～8のアルケニルオキシ基；フェノキシ基、ナフチルオキシ基などの炭素数が6～12、好ましくは6～10であり、置換基を有していてもよいアリールオキシ基などが挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{31} および R^{32} が表す水酸基の保護基としてのアシル基の部分としてのアリール基およびアシル基が有していてもよい置換基としてのアリール基；アリールオキシカルボニル基の部分としてのアリール基およびアリールオキシカルボニル基が有していてもよい置換基としてのアリール基；カルバモイル基が有していてもよい置換基としてのアリール基；三置換シリル基が有するアリール基、三置換シリル基が有するアリールオキシ基の部分としてのアリール基ならびに三置換シリル基が有するアリール基、アルコキシ基およびアリールオキシ基が有していてもよい置換基としてのアリール基は、炭素数6～10であることが好ましく、例えばフェニル基、ナフチル基などが挙げられる。

上記のアリール基は置換基を有していてもよい。置換基の数に特に限定はないが、1～6個が好ましく、2個以上の場合、同一でも異なってもよい。か

かる置換基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12、好ましくは1～8であるアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基、ドデシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12、好ましくは1～8であるアルコキシ基；ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基、オクタノイルオキシ基、ドデカノイルオキシ基、シクロペンタンカルボニルオキシ基、シクロヘキサンカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、メトキシベンゾイルオキシ基、ニトロベンゾイルオキシ基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12、好ましくは1～8であるアシルオキシ基；ニトロ基；シアノ基などが挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{31} および R^{32} が表す水酸基の保護基のうち、置換基を有していてもよいアルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、*tert*-ブチル基、メトキシメチル基、*tert*-ブトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、1-エトキシエチル基、1-ベンジルオキシエチル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、トリチル基などが挙げられ、メチル基、エチル基、メトキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、1-エトキシエチル基が好ましい。

R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{31} および R^{32} が表す水酸基の保護基のうち、アシル基の具体例としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、ドデカノイル基、シクロペンタンカルボニル基、シクロヘキサンカルボニル基、メトキシアセチル基、クロトノイル

基、シンナモイル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、ベンゾイル基、メトキシベンゾイル基、ニトロベンゾイル基などが挙げられ、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基が好ましい。

5 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{31} および R^{32} が表す水酸基の保護基のうち、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基の具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基、ドデシルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基、フルオレニルメトキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基などが挙げられ、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基が好ましい。

15 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{31} および R^{32} が表す水酸基の保護基のうち、置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基の具体例としては、フェノキシカルボニル基、*p*-ニトロフェノキシカルボニル基などが挙げられ、フェノキシカルボニル基が好ましい。

20 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{31} および R^{32} が表す水酸基の保護基のうち、カルバモイル基の具体例としては、窒素原子が有する任意の水素原子が、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などの直鎖状、分岐状もしくは環状の炭素数が1～12であるアルキル基、ベンジル基などの炭素数が7～12であるアラキル基、アリル基などの炭素数が2～12であるアルケニル基またはフェニル基、メトキシフェニル基、ナフチル基などの置換基を有していてもよい炭素数が6～10であるアリール基で置換されていてもよいカルバモイル基などが挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{31} および R^{32} が表す水酸基の保護

基のうち、三置換シリル基の具体例としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ジメチルイソプロピルシリル基、ジエチルイソプロピルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基、トリベンジルシリル基、*tert*-ブチルメトキシフェニルシリル基などが挙げられ、*tert*-ブチルジメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基が好ましく、*tert*-ブチルジメチルシリル基がより好ましい。

R^1 、 R^{11} 、 R^{21} および R^{31} としては、三置換シリル基が好ましく、中でも*tert*-ブチルジメチルシリル基がより好ましい。

化合物（I）および化合物（II）の混合物、または化合物（IV）および化合物（V）の混合物における7位水酸基は保護されていても保護されていなくてもどちらでもよいが、保護基の導入反応を省略できるという観点からは保護されていないことが好ましい。すなわち、 R^2 、 R^{12} 、 R^{22} および R^{32} としては、水素原子が好ましい。

2. 還元方法、反応条件

化合物（I）および化合物（II）の混合物中の化合物（II）を還元して化合物（III）を製造する方法、あるいは化合物（IV）および化合物（V）の混合物中の化合物（V）を還元して化合物（VI）を製造する方法に適用することができる還元方法は、例えば遷移金属触媒を用いた接触還元、ヒドリド還元剤による還元、およびアルカリ金属またはアルカリ土類金属を作用させる還元方法などが挙げられる。これらのうち、ケトンの還元を抑制し、炭素-炭素二重結合のみを選択的に還元するという観点から、遷移金属触媒を用いた接触還元が好ましい。以下、好ましい態様である遷移金属触媒を用いた接触還元について説明するが、還元工程はこれに限定されるものではない。

接触還元は、化合物（I）および化合物（II）の混合物、または化合物（IV）および化合物（V）の混合物を、遷移金属触媒の存在下、還元剤と反応させることにより行なう。

接触還元を用いる遷移金属触媒の金属種としては、例えばルテニウム、ロジウム

ム、イリジウム、ニッケル、パラジウム、白金などが挙げられる。これらの中でも、ニッケル、パラジウム、白金が好ましく、パラジウムが最も好ましい。遷移金属触媒の形態は、反応系で溶解する錯体触媒（例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム）、反応系に溶解しない不均一系触媒（
5 例えばパラジウムカーボン、水酸化パラジウム、パラジウム黒、酸化白金）のどちらでもよいが、反応系からの分離が容易な不均一系触媒、中でもパラジウムカーボン、パラジウム黒が好ましい。

遷移金属触媒の使用量は、原料混合物に混入する化合物（I I I）または化合物（V）の割合にもよるが、通常、原料混合物の全質量に対して0.01～10
10 0質量%の範囲であり、好ましくは0.1～10質量%の範囲である。

還元剤としては、分子状水素、ギ酸およびその塩などが挙げられ、分子状水素が好ましい。

分子状水素を還元剤に用いる場合の水素分圧は、 $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^7$ Paの範囲であるのが好ましく、 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ Paの範囲であるのがより好ま
15 しい。

接触還元反応の反応温度は、好ましくは0℃～150℃の範囲であり、より好ましくは20℃～100℃の範囲である。反応時間は反応条件によって異なるが、好ましくは0.1～20時間の範囲であり、より好ましくは1～10時間の範囲である。

20 また、接触還元反応は通常、溶媒の存在下で行なわれる。溶媒としては、反応に悪影響を与えない限り特に制限はなく、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、シクロプロピルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの飽和脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンなどの芳香族炭化水素；酢酸メチル、
25 酢酸エチル、酢酸ブチル、安息香酸メチルなどのエステル；メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、1-オクタノールなどのアルコール；アセトニトリルなどのニトリル；N, N

’ ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド；ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、これらは単独あるいは組み合わせて使用してもよい。これらの中でも、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル-*tert*-ブチルエーテル、シクロプロピルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサンなどのエーテルが好ましく、テトラヒドロフランがより好ましい。

溶媒の使用量は特に制限されないが、好ましくは原料混合物の全質量に対して1～200質量倍の範囲であり、より好ましくは3～50質量倍の範囲である。

当該還元反応で得られる化合物（III）または化合物（VI）の単離・精製方法は特に制限されず、有機化合物の単離・精製に通常用いられる方法を採用することができる。例えば、触媒の除去、抽出操作などの後、再結晶またはカラムクロマトグラフィーなどにより、化合物（III）または化合物（VI）を単離・精製できる。

当該還元反応において、化合物（I）および化合物（II）の混合物における R^1 および R^2 で表される水酸基の保護基は、化合物（III）における R^{11} および R^{12} で表される水酸基の保護基と同一であってもよいし、異なってもよい。同様に、化合物（IV）および化合物（V）の混合物における R^{21} および R^{22} で表される水酸基の保護基は、化合物（VI）における R^{31} および R^{32} で表される水酸基の保護基と同一であってもよいし、異なってもよい。すなわち、 R^1 、 R^2 、 R^{21} および R^{22} が表す水酸基の保護基は、脱保護可能な範囲において還元工程を実施することにより任意に変化してもよい。例えばクロトノイル基は、還元反応によってブタノイル基に変化してもよい。

また、 R^1 、 R^2 、 R^{21} および R^{22} が表す水酸基の保護基は当該還元工程を実施することによって脱保護を受けてもよい。

3. 水酸基の保護基の脱保護方法、反応条件

水酸基の保護基の脱保護に用いられる反応条件は特に限定されるものではないが、保護基の種類に応じて通常用いられる反応条件を選択して使用することができる。

例えば、水酸基の保護基が好ましい態様である三置換シリル基である場合は、化合物（V I）を酸またはフッ化物塩と反応させることにより、脱保護することができる。以下、当該態様について説明するが、脱保護反応がこれに限定されるものではない。

- 5 酸の種類としては特に限定はなく、例えば塩酸、硫酸、フッ化水素酸、臭化水素酸などの無機酸；酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸などが挙げられる。フッ化物塩としては、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム、フッ化カリウム、フッ化ナトリウムなどが挙げられる。
- 10 酸の使用量は、化合物（V I）に対して0.01～10モル倍の範囲であり、より好ましくは0.1～5モル倍の範囲である。

フッ化物塩の使用量は、化合物（V I）に含有される脱保護されるべき保護基の数によって決定される。好ましくは保護基1つに対して1～10モル倍の範囲であり、より好ましくは1～5モル倍の範囲である。

- 15 また、脱保護反応は溶媒の存在下で行ってもよい。使用できる溶媒としては、反応に悪影響を与えない限り特に制限はなく、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの飽和脂肪族炭化水素
- 20 などが挙げられる。これらの中でも、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテルが好ましく、テトラヒドロフランがより好ましい。

- 溶媒を使用する場合、その使用量は特に制限されないが、好ましくは化合物（
- 25 V I）に対して1～100質量倍の範囲であり、より好ましくは3～50質量倍の範囲である。

反応温度は、好ましくは-20℃～120℃の範囲であり、より好ましくは0℃～80℃の範囲である。反応時間は、好ましくは0.1～20時間の範囲であ

り、より好ましくは1～10時間の範囲である。

このようにして得られる化合物(VII)の単離・精製方法は特に制限されず、有機化合物の単離・精製に通常用いられる方法を採用することができる。例えば、抽出操作などを行った後、再結晶またはカラムクロマトグラフィーなどの操作により化合物(VII)を単離・精製できる。

4. 原料の確保

本発明における原料化合物である、化合物(I)および化合物(II)の混合物、または化合物(IV)および化合物(V)の混合物を製造する方法は、例えば(20S)-7 α , 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3-オンまたはその21位水酸基を保護基で保護した誘導体(以下1, 4-ジエン-3-オン誘導体と呼ぶ。)にリチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属またはマグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウムなどのアルカリ土類金属などの金属元素を作用させることにより製造することができる。これらの中でも、リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属が好ましく、リチウムがより好ましい。

これらのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の使用量は、1, 4-ジエン-3-オン誘導体の4, 5位の炭素-炭素二重結合の還元はほぼ完結し、かつ1, 2位の炭素-炭素二重結合が一部残存する程度に制御し得る量であれば特に限定はないが、ケトンの還元を有意に抑制するため、通常、1, 4-ジエン-3-オン誘導体の上記2つの炭素-炭素二重結合を還元するのに必要な量の0.8～2.5倍の範囲である。アルカリ金属またはアルカリ土類金属の使用量が当該範囲より少ない場合は、1, 4-ジエン-3-オン誘導体の4, 5位の炭素-炭素二重結合の還元が完結しない傾向となり、当該範囲より多い場合は、ケトンの還元などの副反応が進行する傾向となる。

反応温度は、好ましくは-100℃～50℃の範囲であり、より好ましくは-50℃～20℃の範囲である。反応時間は反応条件によって異なるが、工業的な観点からは、0.1～20時間の範囲であるのが好ましく、1～10時間の範囲であるのがより好ましい。

また、当該反応はアンモニアおよび／またはアミンの存在下で行う。アミンの種類に特に限定はなく、例えばメチルアミン、エチルアミン、イソプロピルアミン、ブチルアミンなどの第1級アミン；ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピロリジン、ピペリジンなどの第2級アミン；エチレンジアミン、ジアミノプロパン、N, N' -ジメチルエチレンジアミンなどの多価アミン；などの直鎖状、分岐状もしくは環状の炭素数が1～6のアミンが挙げられるが、アンモニアの使用が好ましい。

アンモニアおよび／またはアミンの使用量は、好ましくは1, 4-ジエン-3-オン誘導体に対して1～100質量倍の範囲であり、より好ましくは3～50質量倍の範囲である。

また、反応にはプロトン供給体を使用することが必要である。プロトン供給体の種類に特に限定はなく、例えば塩酸、硫酸、炭酸などの無機酸もしくはギ酸、酢酸、安息香酸などのカルボン酸またはそれらのアンモニウム塩またはアミン塩；水；アルコールなどが挙げられ、アルコールの使用が好ましい。アルコールとしては、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、1-ブタノール、1-オクタノール、1-ドデカノールなどの第1級アルコール；2-プロパノール、2-ブタノール、3-ペンタノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、2-オクタノールなどの第2級アルコール；tert-ブタノール、tert-アミルアルコール、2-メチルヘキサノール、1-メチルシクロヘキサノールなどの第3級アルコール；エチレングリコール、1, 4-ブタンジオール、2, 4-ペンタンジオール、グリセリンなどの多価アルコール；などの直鎖状、分岐状もしくは環状の炭素数1～12のアルコールが挙げられる。これらの中でも、第3級アルコールが好ましく、tert-ブタノールがより好ましい。

プロトン供給体の使用量は、通常、還元される炭素-炭素二重結合1つあたり1.5～3モル倍の範囲である。

プロトン供給体を反応系に添加する時期は特に制限されず、例えば1, 4-ジエン-3-オン誘導体がアルカリ金属またはアルカリ土類金属と反応する前に反応系に添加する方法、あるいは1, 4-ジエン-3-オン誘導体がアルカリ金属

またはアルカリ土類金属と反応した後に反応系に添加する方法などから任意に選択でき、中でも前者の方法が好ましい。

また、当該反応は溶媒の存在下で行ってもよい。使用できる溶媒としては、反応に悪影響を与えない限り特に制限はなく、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルー *t e r t* -ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの飽和脂肪族炭化水素などが挙げられる。これらの中でも、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルー *t e r t* -ブチルエーテル、ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサンなどのエーテルが好ましく、テトラヒドロフランがより好ましい。

溶媒を使用する場合、その使用量は特に制限されないが、好ましくは1, 4-ジエン-3-オン誘導体に対して1~100質量倍の範囲であり、より好ましくは3~50質量倍の範囲である。

当該反応により、1, 4-ジエン-3-オン誘導体は、プレグナン5位の水素原子が α 配置となるように立体選択的に還元される。ここで、立体選択的とは、プレグナン5位の水素原子が β 配置となる異性体よりも、化合物(I)および化合物(II)が多く生成することを意味する。

当該反応後の生成物の単離・精製方法は特に制限されず、有機化合物の単離・精製に通常用いられる方法を採用することができる。例えば、必要に応じて水酸基の保護基の脱保護を行った後に、抽出操作などを行い、濃縮することによって化合物(I)および化合物(II)の混合物、あるいは化合物(IV)および化合物(V)を得ることができる。

また、1, 4-ジエン-3-オン誘導体の原料となる、(20S)-7 α , 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3-オンは、3 α , 7 α -ジヒドロキシ-5 β -コラン酸および／またはその塩を微生物を用いた変換反応に付す(JP-B-2525049)ことにより7 α -ヒドロキシ-3-オキソプレグナ-1, 4-ジエン-20 α -カルバルデヒドに誘導し、さら

に水素化ホウ素ナトリウムで20位を還元する(WO 02/20552) ことにより容易に得ることができ、また(20S) - 7 α , 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナ-4-エン-3-オンは、3 α , 7 α -ジヒドロキシ-5 β -コラン酸を微生物を用いた変換反応に付すことにより7 α -ヒドロキシ-3-オキソ-プレグナ-4-エン-20 α -カルバルデヒドに誘導し、さらに水素化ホウ素ナトリウムでアルデヒド基を還元する(WO 03/23047) ことにより容易に得ることができる。これらの化合物の21位および7位の水酸基をそれぞれ公知の方法により必要に応じて保護することにより、本発明の原料化合物とすることができる。

10

実施例

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。

参考例1

(20S) - 21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 α -ヒドロキシ-20-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3-オンの製造

窒素雰囲気下、容量200mlのフラスコに、(20S) - 7 α , 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3-オン(8.79g、25.5mmol)、イミダゾール(2.60g、38.3mmol)およびテトラヒドロフラン(100ml)を入れて攪拌しながら溶解させ、氷冷した。この溶液に、tert-ブチルジメチルクロロシラン(5.00g、33.2mmol)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解した溶液を内温が0℃~10℃に保たれるように滴下し、添加終了後、室温まで昇温してさらに1時間攪拌した。反応液を水(200ml)に加え、酢酸エチル(100ml)で2回抽出した。水層を分離し、有機層を飽和食塩水(100ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、下記の物性を有する(20S) - 21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 α -ヒドロキシ-20-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3-オン(11.11g)を得た(収率95%)。

^1H -NMRスペクトル (270 MHz、 CDCl_3 、TMS、ppm) δ
 : 0.03 (s, 6H), 0.76 (s, 3H), 0.89 (s, 9H),
 , 0.99 (d, 3H, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.1–1.8 (15H),
 2.03 (dt, 1H, $J=3.0, 12.9\text{ Hz}$), 2.48 (dd, 1
 5 H, $J=3.0, 13.9\text{ Hz}$), 2.75 (dt, 1H, $J=2.0, 1$
 3.9 Hz), 3.28 (dd, 1H, $J=6.9, 9.9\text{ Hz}$), 3.5
 6 (dd, 1H, $J=3.0, 9.9\text{ Hz}$), 4.05 (bs, 1H),
 6.14 (dd, 1H, $J=0.9, 2.0\text{ Hz}$), 6.24 (dd, 1H
 , $J=2.0, 9.9\text{ Hz}$), 7.08 (d, 1H, $J=9.9\text{ Hz}$).

10 参考例2

(20S)–21–tert–ブチルジメチルシリルオキシ–7 α –ヒドロキシ
 –20–メチル–5 α –プレグナ–3–オンおよび(20S)–21–tert
 –ブチルジメチルシリルオキシ–7 α –ヒドロキシ–20–メチル–5 α –プレ
 グナ–1–エン–3–オンの混合物の製造

- 15 窒素雰囲気下、容量300mlの3つ口フラスコに、テトラヒドロフラン (8
 5ml)、(20S)–21–tert–ブチルジメチルシリルオキシ–7 α –
 ヒドロキシ–20–メチルプレグナ–1, 4–ジエン–3–オン (5.00g、
 10.9mmol)、t–ブタノール (3.47g、46.8mmol)を加え
 、–50℃以下に冷却し、液体アンモニア (85ml)を加えた。次いで、金属
 20 リチウム (0.32g、46.1mmol)を–50℃～–40℃に保ちながら
 ゆっくり加え、添加終了後さらに–40℃で2時間攪拌した。反応液に酢酸アン
 モニウム (3.61g、46.8mmol)を加えた後、反応液を室温まで徐々
 に昇温しながら12時間攪拌し、アンモニアを除去した。得られたテトラヒドロ
 フラン溶液に15質量%硫酸水溶液を加えて水層のpHを4～6とした後、有機
 25 層と水層を分離した。有機層をHPLCにて分析したところ、(20S)–21
 –tert–ブチルジメチルシリルオキシ–7 α –ヒドロキシ–20–メチル–
 5 α –プレグナ–3–オン (3.81g、収率76%)、および(20S)–2
 1–tert–ブチルジメチルシリルオキシ–7 α –ヒドロキシ–20–メチル

—5 α —プレグナ—1—エン—3—オン（0.65 g、収率13%）を含有していた。

HPLC条件 カラム：TSK—gel 80TM、内径4.6 mm×長さ250 mm、カラム温度：35℃、移動相：アセトニトリル／水＝9／1、流速：1
5 ml/min、検出波長：210 nm、保持時間：（20 S）—21—tert—ブチルジメチルシリルオキシ—7 α —ヒドロキシ—20—メチル—5 α —プレグナ—3—オン＝30 min、（20 S）—21—tert—ブチルジメチルシリルオキシ—7 α —ヒドロキシ—20—メチル—5 α —プレグナ—1—エン—3—オン＝24 min

10 参考例3

（20 S）—7 α ，21—ジヒドロキシ—20—メチル—5 α —プレグナ—3—オンおよび（20 S）—7 α ，21—ジヒドロキシ—20—メチル—5 α —プレグナ—1—エン—3—オンの混合物の製造

窒素雰囲気下、容量200 mlの3つ口フラスコに、参考例2で得られた（2
15 0 S）—21—tert—ブチルジメチルシリルオキシ—7 α —ヒドロキシ—20—メチル—5 α —プレグナ—3—オン（3.81 g、8.2 mmol）および（20 S）—21—tert—ブチルジメチルシリルオキシ—7 α —ヒドロキシ—20—メチル—5 α —プレグナ—1—エン—3—オン（0.65 g、1.4 mmol）を含有するテトラヒドロフラン溶液に、6 N塩酸（2 ml）を加え、4
20 0℃で2時間攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、反応液を室温に冷却し、10質量%水酸化ナトリウム水溶液で水層のpHを8に調節した後、有機層を分離した。有機層をHPLCにて分析したところ、（20 S）—7 α ，21—ジヒドロキシ—20—メチル—5 α —プレグナ—3—オン（2.76 g、収率96%）および（20 S）—7 α ，21—ジヒドロキシ—20—メチル—5 α —プレグ
25 ナ—1—エン—3—オン（0.46 g、収率95%）を含有していた。

HPLC条件 カラム：Vydac 218TP54 300A5u、内径4.6 mm×長さ250 mm、カラム温度：35℃、移動相：アセトニトリル／水＝3／7、流速：1 ml/min、検出波長：210 nm、保持時間：（20 S）

—7 α , 21—ジヒドロキシ—20—メチル—5 α —プレグナ—3—オン=30
min、(20S)—7 α , 21—ジヒドロキシ—20—メチル—5 α —プレグ
ナ—1—エン—3—オン=24min

実施例1

- 5 (20S)—7 α , 21—ジヒドロキシ—20—メチル—5 α —プレグナ—3—
オンの製造

窒素雰囲気下、200mlの3つ口フラスコに、参考例3で得られた(20S)
)—7 α , 21—ジヒドロキシ—20—メチル—5 α —プレグナ—3—オン(2
.76g、7.9mmol)および(20S)—7 α , 21—ジヒドロキシ—2
10 0—メチル—5 α —プレグナ—1—エン—3—オン(0.46g、1.3mmol)
1)を含有するテトラヒドロフラン溶液を加え、10%パラジウムカーボン(5
0mg)を加えた後、水素雰囲気に置換して常圧下、50℃で5時間反応させた
。HPLC分析にて(20S)—7 α , 21—ジヒドロキシ—20—メチル—5
 α —プレグナ—1—エン—3—オンの消失を確認した後、室温に冷却し、触媒を
15 る別してろ液を濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィーにて精製し、下記の物性を有する(20S)—7 α , 21—ジヒドロキシ—
20—メチル—5 α —プレグナ—3—オン(3.06g)を得た{収率95%(
含有していた(20S)—7 α , 21—ジヒドロキシ—20—メチル—5 α —プ
レグナ—3—オンと(20S)—7 α , 21—ジヒドロキシ—20—メチル—5
20 α —プレグナ—1—エン—3—オンの和を基準)}。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(270MHz、 CDCl_3 、TMS、ppm) δ
: 0.71(s, 3H), 1.01(s, 3H), 1.04(d, 3H,
J=6.9Hz), 1.0–2.5(22H), 3.34(dd, 1H,
J=6.9, 10.9Hz), 3.61(dd, 1H, J=3.0, 10
25 .9Hz), 3.84–3.85(brs, 1H)。

実施例2

(20S)—21—tert—ブチルジメチルシリルオキシ—7 α —ヒドロキシ
—20—メチル—5 α —プレグナ—3—オンの製造

窒素雰囲気下、200mlの3つ口フラスコに、参考例2と同一の操作で得られた(20S)-21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 α -ヒドロキシ-20-メチル-5 α -プレグナ-3-オン(4.09g、8.8mmol)、および(20S)-21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 α -ヒドロキシ-20-メチル-5 α -プレグナ-1-エン-3-オン(0.52g、1.1mmol)を含有するテトラヒドロフラン溶液を加え、10%パラジウムカーボン(50mg)を加えた後、水素雰囲気に置換して常圧下、50℃で5時間反応させた。HPLC分析にて(20S)-21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 α -ヒドロキシ-20-メチル-5 α -プレグナ-1-エン-3-オンの消失を確認した後、室温に冷却し、触媒をろ別した。ろ液をHPLCにて分析したところ、(20S)-21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 α -ヒドロキシ-20-メチル-5 α -プレグナ-3-オン(4.47g)を含有していた{収率97%(含有していた(20S)-21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 α -ヒドロキシ-20-メチル-5 α -プレグナ-3-オンと(20S)-21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 α -ヒドロキシ-20-メチル-5 α -プレグナ-1-エン-3-オンの和を基準)}。

実施例3

(20S)-7 α , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 α -プレグナ-3-オン

窒素雰囲気下、容量200mlの3つ口フラスコに、実施例2で得られた(20S)-21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 α -ヒドロキシ-20-メチル-5 α -プレグナ-3-オン(4.47g、9.7mmol)を含有するテトラヒドロフラン溶液に、6N塩酸(2ml)を加え、40℃で2時間攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、反応液を室温に冷却し、10質量%水酸化ナトリウム水溶液で水層のpHを8に調節した後、有機層を分離して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(20S)-7 α , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 α -プレグナ-3-オン(

3. 15 g) を得た (収率 94%)。

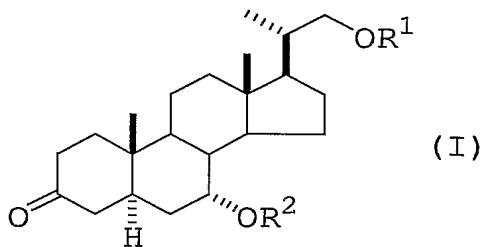
産業上の利用可能性

本発明により製造される化合物 (III) および化合物 (VII) ((20 S) - 7 α , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 α -pregnen-3-オン)
5 は、WO 01/79255 に記載の方法により、スクアラミンに容易に導くことができる。したがって、本発明の方法は、スクアラミンの合成中間体の製造に有利に利用される。

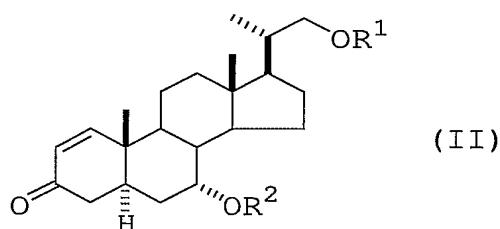
本出願は、2004年3月31日に日本で出願された特願 2004-1084
10 43 を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

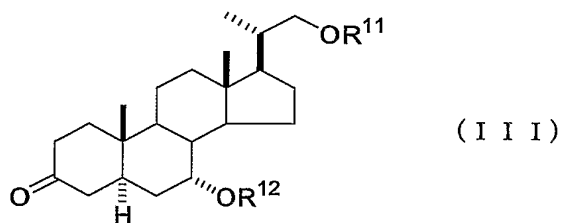
1. 一般式 (I)



(式中、R¹およびR²はそれぞれ独立して水素原子または水酸基の保護基を表す。) で示される 5 α -プレグナン誘導体および一般式 (I I)



(式中、R¹およびR²は前記定義のとおりである。) で示される 5 α -プレグナン誘導体の混合物中の前記一般式 (I I) で示される 5 α -プレグナン誘導体の炭素-炭素二重結合を選択的に還元することを特徴とする、一般式 (I I I)



(式中、R¹¹およびR¹²はそれぞれ独立して水素原子または水酸基の保護基を表す。) で示される 5 α -プレグナン誘導体の製造方法。

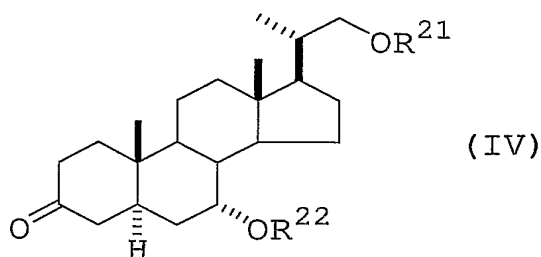
2. R²およびR¹²が水素原子である請求項 1 記載の製造方法。

3. R¹およびR¹¹が三置換シリル基 (該三置換シリル基は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルコキシル基および置換基を有していてもよいアリールオキシ基からなる群から選ばれる、同一または異なる置換基を 3 つ有する。) である請求項 2 記載の製造方法。

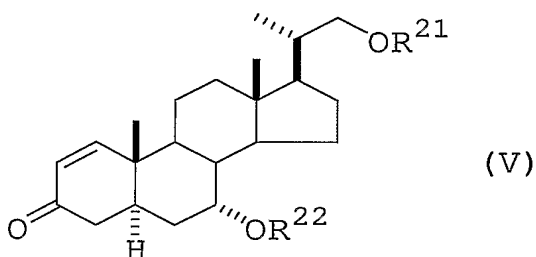
4. R^1 および R^{11} がtert-ブチルジメチルシリル基である請求項3記載の製造方法。

5. R^1 および R^{11} が水素原子である請求項2記載の製造方法。

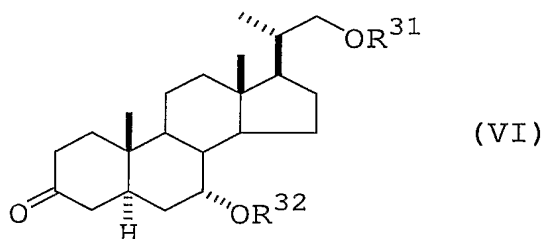
6. (a) 一般式 (IV)



(式中、 R^{21} は水酸基の保護基を表し、 R^{22} は水素原子または水酸基の保護基を表す。) で示される5 α -プレグナン誘導体および一般式 (V)

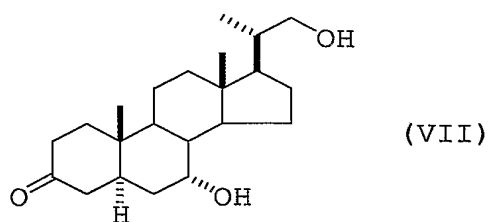


(式中、 R^{21} および R^{22} は前記定義のとおりである。) で示される5 α -プレグナン誘導体の混合物中の前記一般式 (V) で示される5 α -プレグナン誘導体の炭素-炭素二重結合を選択的に還元することにより、一般式 (VI)



(式中、 R^{31} は水酸基の保護基を表し、 R^{32} は水素原子または水酸基の保護基を表す。) で示される5 α -プレグナン誘導体を得る工程；および

(b) 前記の工程で得られる一般式 (VI) で示される5 α -プレグナン誘導体の水酸基の保護基を脱保護する工程を包含することを特徴とする、式 (VII)



で示される (20S) - 7 α , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 α -プレグナ-3-オンの製造方法。

7. R²²およびR³²が水素原子である請求項6記載の製造方法。

- 5 8. R²¹およびR³¹が三置換シリル基（該三置換シリル基は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルコキシル基および置換基を有していてもよいアリールオキシ基からなる群から選ばれる、同一または異なる置換基を3つ有する。）である請求項7記載の製造方法。

- 10 9. R²¹およびR³¹がtert-ブチルジメチルシリル基である請求項8記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006819

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ C07J5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ C07J5/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Caplus (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/20552 A1 (Kuraray Co., Ltd.), 14 March, 2002 (14.03.02), & JP 2002-201199 A & EP 1325928 A1 & US 2003/181742 A1 & CA 2416850 A	1-9
A	KIM, H.-S. et al., Synthesis and antimicrobial activity of squalamine analogue, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2000, Vol.8, No.8, pages 2059 to 2065	1-9
A	JP 56-8399 A (F. Hoffmann-La Roche & Co., AG.), 28 January, 1981 (28.01.81), & EP 18515 A2 & US 4230625 A & US 4301246 A	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 June, 2005 (15.06.05)

Date of mailing of the international search report

05 July, 2005 (05.07.05)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ C07J5/00			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ C07J5/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示		関連する 請求の範囲の番号
A	WO 02/20552 A1 (株式会社クラレ) 2002.03.14 & JP 2002-201199 A & EP 1325928 A1 & US 2003/181742 A1 & CA 2416850 A		1-9
A	KIM, H.-S. et al., Synthesis and antimicrobial activity of squalamine analogue, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2000, Vol.8, No.8, p.2059-2065		1-9
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 15.06.2005		国際調査報告の発送日 05.07.2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 中木 亜希 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 9282

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 56-8399 A (エフ・ホフマン-ラ・ロシュ・ウント・コンパニー・アクチエンゲゼルシャフト) 1981.01.28 & EP 18515 A2 & US 4230625 A & US 4301246 A	1-9